

山西省襄垣县采用 *careHPV* 检测技术进行宫颈癌初筛的效果分析

苏采峰¹,刘 妞^{2,3},张 倩³,向喜娥¹,李志霞¹,马俊飞¹,史少东¹,胡尚英³,赵方辉³
(1.襄垣县妇幼保健计划生育服务中心,山西 长治 046200;2.北京协和医学院公共卫生学院,北京 100005;3.中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘要:[目的]评价 *careHPV* 检测技术在农村宫颈癌筛查中的应用情况。[方法]对山西襄垣县 2270 名 35~64 岁妇女采用 *careHPV* 检测技术进行宫颈癌初筛,初筛阳性者接受液基细胞学分流,分流阳性者召回阴道镜检查及活检,以病理结果为金标准。[结果]参加筛查的妇女平均年龄 45.7±6.8 岁,*careHPV* 阳性率为 12.9%(292/2270),阴道镜转诊率为 4.8%(109/2270),CIN1、CIN2+检出率分别为 1.4%(31/2270)和 1.7%(38/2270)。在既往筛查史上,参加过筛查的妇女 CIN2+ 的检出率要低于从未参加过筛查的妇女($\chi^2=4.50, P=0.042$)。[结论] *careHPV* 检测技术初筛细胞学分流的筛查策略有助于在降低阴道镜转诊率的同时,提高宫颈病变的检出率,扩大筛查覆盖面。该策略适用于资源相对贫乏的农村地区。

关键词:人乳头瘤病毒;*careHPV* 检测;宫颈癌;筛查;检出率

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)08-0608-04
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A006

Analysis on the Effect of *careHPV* Test for Cervical Cancer Screening in Xiangyuan County, Shanxi Province

SU Cai-feng¹, LIU Niu², ZHANG Qian², et al.

(1.Xiangyuan Women and Children's Hospital, Changzhi 046200, China; 2. School of Public Health, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; 3. Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the effect of *careHPV* test for cervical cancer screening in rural areas of China. [Methods] A total of 2270 women aged 35~64 from Xiangyuan County were enrolled for *careHPV* cervical cancer screening. Women with positive *careHPV* would be triaged by liquid-based cytology, and then those with abnormal cytology results were transferred to colposcopy and biopsy as golden standard. [Results] The mean age of participants was 45.7±6.8 years. The *careHPV* positive rate was 12.9%(292/2270). The referral rate of colposcopy was 4.8%(109/2270). The detection rates of cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN1) and CIN grade 2 or worse (CIN2+) were 1.4%(31/2270) and 1.7%(38/2270), respectively. Women with previous screening history had a lower rate of CIN2+ than those who never received screening ($\chi^2=4.50, P=0.042$). [Conclusions] Screening strategy of *careHPV* test as primary screening and cytology as triage method contributed to reducing colposcopy referral rate, improving the detection rate of cervical lesions and expanding coverage for screening. The strategy is suitable for rural areas, especially low-resource settings.

Key words: human papillomavirus; *careHPV* test; cervical cancer; screening; detection rate

宫颈癌是世界范围内危害女性健康的重要杀手,发病率在女性恶性肿瘤中位居第 4 位,每年新发病例约 53 万,死亡病例达 27.5 万^[1]。世界卫生组织/国际癌症研究署(WHO/IARC)数据显示,2012 年我国宫颈癌新发病例约 62 000 例,占全球新发病例的 12%,死亡病例约 30 000 例,占全球死亡病例的 11%。

宫颈癌可以通过早发现早诊断早治疗来降低死亡率。人乳头状瘤病毒(HPV)持续感染是引起宫颈癌的重要因素,HPV DNA 检测成为宫颈癌筛查新方向。*careHPV* 是一种简单、快速、廉价的 HPV DNA 检测技术,在资源贫乏地区的宫颈癌防治领域中具有广阔应用前景^[2]。2014 年,我国开始在全国两癌筛查试点地区采用 HPV DNA 检测技术进行宫颈癌初筛。山西襄垣县作为试点之一。本研究以襄垣县当地

收稿日期:2016-01-22;修回日期:2016-02-22
通讯作者:胡尚英,E-mail:shangyinghu@cicams.ac.cn

常驻居民中 35~64 岁女性为筛查对象,采用 careHPV 检测技术作为宫颈癌初筛方法,评价其在宫颈癌筛查中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2015 年 4 月至 8 月山西省襄垣县妇幼保健院对夏店镇、侯堡镇的妇女进行癌前病变及宫颈癌的筛查。纳入标准:年龄 35~64 岁;有性生活史;宫颈完整;无宫颈癌既往病史;非妊娠期;有自主能力并自愿参加;48h 内避免性生活、阴道冲洗等妇科检查禁忌证。最终 2270 名妇女签署知情同意书并参加筛查。

参加筛查 2270 名妇女平均年龄 45.7 ± 6.8 岁。35~44 岁 1081 人(47.6%),45~54 岁 944 人(41.6%),55~64 岁 245 人(10.8%)。初中及以下 2057 人(91.2%),高中及以上仅 199 人(8.8%)。既往参加过宫颈癌筛查的有 1658 人(73.0%),其中 605 人(26.7%)三年内接受过宫颈癌筛查。

1.2 筛查过程及检测方法

妇科检查及标本收集:妇科检查包括对子宫、外阴、阴道等部位以及阴道分泌物检查。宫颈标本收集方法:由妇科医师将宫颈采样刷插入宫颈口 1~1.5cm,直至外部刷毛接触到宫颈,收集宫颈口内外的脱落细胞,将刷毛放入保存液中,摇动刷柄将刷毛上的细胞尽可能保留在保存液中。采用德国凯杰公司 careHPV 检测技术进行 HPV DNA 检测,检测结果为阳性者召回进行液基细胞学分流(厦门迈威公司),分流阳性召回阴道镜检查,怀疑有宫颈病变者在病变部位取组织进行病理活检,以病理结果为金标准。

careHPV 检测:careHPV 技术原理是利用核酸杂交和信号扩大方法,捕获 HPV DNA 并产生化学光对 14 种高危 HPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型)进行检测。

细胞学检查:careHPV 检测结果为阳性者召回重新收集宫颈脱落细胞进行液基细胞学检查。由细胞学医师按照 TBS(the Bethesda System)系统分类进行细胞学诊断。TBS 分级系统为:未明确意义的不典型鳞状上皮细胞(ASC-US)、不典型鳞状上皮细胞—

不除外高度鳞状上皮内病变(ASC-H)、低度鳞状上皮内病变(LSIL)、高度鳞状上皮内病变(HSIL)、不典型腺上皮细胞(AGC)、鳞状细胞癌(SCC)。液基细胞学检查结果为 ASC-US 及以上的妇女,召回做阴道镜检查。

阴道镜检查及病理诊断:阴道镜检查结果异常者,在可疑病变处直接取活检。病理诊断由山西襄垣县妇幼保健院完成,以病理诊断为最终结果。病理学检查结果可分为宫颈正常/炎症/鳞状上皮化生,宫颈上皮内瘤变(CIN)以及宫颈癌。对诊断为 CIN1 的妇女进行随访观察,CIN2~3 的妇女进行宫颈锥切术,癌症患者进行手术并根据情况放化疗。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,描述妇女的基本信息特征,计算 careHPV 阳性率、阴道镜转诊率及 CIN2+患病率。分析人群特征对 careHPV 结果、阴道镜转诊率、宫颈病变情况的影响,以及进一步分析人群特征与妇女既往筛查史间的关系。本研究数据为计数资料,采用卡方检验进行分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 检查结果

参加筛查的 2270 名妇女中,careHPV 阳性 292 人,阳性率为 12.9%。初筛阳性者进行细胞学分流,ASC-US 18 例(0.8%),ASC-H 5 例(0.2%),LSIL 62 例(2.7%),HSIL 24 例(1.1%)。细胞学结果 \geq ASC-US 的进行阴道镜检查,转诊率为 4.8%(109/2270),在阴道镜下可疑病变处取活检,病理结果中正常或炎症 5 例,CIN1 31 例(1.4%),CIN2+ 38 例(1.7%),其中 1 例微小浸润性腺癌,1 例浸润性鳞癌。

2.2 人群特征对 careHPV 结果、阴道镜转诊率及宫颈病变情况的影响

年龄在 45~54 岁组的妇女 HPV 阳性率、阴道镜转诊率、宫颈病理为 CIN2+ 的检出率均最高,分别为 14.1%、5.3%和 2.0%。与初中及以下妇女相比,高中及以上妇女 HPV 阳性率、阴道镜转诊率较高(14.6% vs. 12.8%;6.0% vs. 4.7%),宫颈病理 CIN2+ 的检出率较低(1.5% vs. 1.7%);但差异均无统计学意义。既往接受过宫颈癌筛查的妇女与从未筛查过的妇女相

Table 1 The influence of demographic characteristics for careHPV, colposcope referral rate and cervical lesions[n(%)]

Items	careHPV		χ^2	P	Colposcope referral		χ^2	P	Cervical lesions		χ^2	P
	Negative	Positive			No	Yes			≤CIN1	CIN2+		
Age group(years)												
35~44	952(88.1)	129(11.9)			1032(95.5)	49(4.5)			1065(98.5)	16(1.5)		
45~54	811(85.9)	133(14.1)	2.18	0.339	894(94.7)	50(5.3)	0.96	0.632	925(98.0)	19(2.0)	1.21	0.533
55~64	215(87.8)	30(12.2)			235(95.9)	10(4.1)			242(98.8)	3(1.2)		
Educational level												
≤Junior high school	1794(87.2)	263(12.8)	0.51	0.506	1960(95.3)	97(4.7)	0.68	0.487	2022(98.3)	35(1.7)	0.00	1.000
≥Senior high school	170(85.4)	29(14.6)			187(94.0)	12(6.0)			196(98.5)	3(1.5)		
Screening history												
No	550(89.9)	62(10.1)	5.58	0.020	583(95.3)	29(4.7)	0.01	1.000	596(97.4)	16(2.6)	4.50	0.042
Yes	1428(86.1)	230(13.9)			1578(95.2)	80(4.8)			1636(98.7)	22(1.3)		

比宫颈病理为 CIN2+ 的检出率低, 差异存在统计学意义($\chi^2=4.50, P=0.042$)(Table 1)。

不同年龄、文化水平的妇女既往参加过宫颈癌筛查的比例不同, 且差异均存在统计学意义 ($\chi^2=19.63, P=0.000; \chi^2=8.47, P=0.004$)。55~64 岁组的妇女参加宫颈癌筛查的比例(61.2%)低于 35~44 岁(74.1%)和 45~54 岁组(74.9%)的妇女。文化水平为初中及以下妇女参加宫颈癌筛查的比例(72.3%)低于高中及以上妇女(81.9%)(Table 2)。

3 讨论

在过去的 70~90 年代, 巴氏涂片在宫颈癌筛查方面发挥着重要作用。但是, 巴氏涂片需要建立高标准的细胞学检查系统, 培养训练有素、能准确阅读巴氏涂片的细胞学技术人员, 除此, 其敏感度也不尽人意, 假阴性率可达 20%~45%^[3]。这些因素制约了其在全国范围内尤其是卫生资源匮乏地区的广泛推行。VIA/VILI 不依赖高科技设备及专业技术人员, 便于实施且价格低廉; 但也有不足之处, 如果医师没有接受良好的培训且经验不足, 肉眼观察结果的灵敏度和特异性会有所影响, 假阴性率和假阳性率会偏高。

大量研究证实高危型 HPV 持续感染为宫颈癌的主要病因, 科学家针对 HPV 研发了检测技术。HC2(Hybrid Capture 2)检测方法操作简单、结果客观重复性好, 灵敏度和特异性分别达 95%和 85%^[4]。但其筛查成本昂贵, 在农村地区较难推广。careHPV 筛查技术的灵敏度和特异性达到 90.0%和 84.2%, 接

Table 2 The relationship of screening history with age group and educational level

Items	Screening history		χ^2	P
	No	Yes		
Age group (years)				
35~44	280(25.9)	801(74.1)		
45~54	237(25.1)	707(74.9)	19.63	<0.001
55~64	95(38.8)	150(61.2)		
Educational level				
≤Junior high school	569(27.7)	1488(72.3)	8.47	0.004
≥Senior high school	36(18.1)	163(81.9)		

近 HC2 技术, 但费用只有它的 1/10^[5]。快速出结果, 实验设备简单, 试剂不需要冷链保存, 操作容易, 乡村卫生员经过正规训练就能很好地掌握该技术。

襄垣县于 2015 年将 careHPV 检测技术应用于农村大规模筛查, 结果显示 careHPV 对宫颈病变有较好的检出率。本次筛查 HPV 阳性率为 12.9%, 其中 45~54 岁的 HPV 感染率最高(14.1%), 与中国医学科学院一项多中心研究结果基本一致^[6], 但本研究的感染率与新疆、山西阳城等地文献报道的略有差异^[7,8]。人群 HPV 感染率存在地区差异。高发地区的人群感染 HPV 情况严重。本文分析宫颈病变程度与既往筛查史的关系可知, 从未参加过筛查的妇女病变程度比例高于参加过筛查的人, 这与其他国家报道的结果一致。在美国, 一生中从未接受过筛查的女性发展为宫颈癌的风险估计为 3.7%, 而每年进行细胞学筛查的女性终生的患病风险降至 0.3%^[9]。瑞典一项研究也显示, 在推荐的筛查间隔未参加筛查的女性患宫颈癌的风险高于参加宫颈癌筛查的女性(OR=2.52)^[10]。对发展为浸润性宫颈癌的女性的筛查史进行回顾研究, 发现相当大比例的女性近期没有

接受过宫颈癌筛查。来自北加利福尼亚凯撒的数据表明 56% 的宫颈癌女性近期没有进行过宫颈癌筛查^[11]。此外,本文还分析了不同年龄、文化水平的妇女在既往筛查史方面的差异,年龄较大、文化水平较低的妇女既往参加过筛查的比例较低。因此,应重点加强这部分妇女的宣传教育,提高她们参加筛查以及自我保健意识。采用有效的筛查方法对我国妇女进行宫颈癌筛查,并提高筛查的覆盖率是降低我国宫颈癌疾病负担的关键点。

本研究采用 *careHPV* 筛查方法,CIN2+ 的检出率为 1.7%,而襄垣县在 2009~2011 年采用 VIA/VILI 筛查时,其 CIN2+ 检出率仅为 0.49%^[12],*careHPV* 的 CIN2+ 检出率是 VIA/VILI 的 3 倍多。与青田县、内蒙古等地采用 VIA/VILI 进行筛查的结果^[13,14]相比,*careHPV* 的 CIN2+ 检出率也明显高于 VIA/VILI。*careHPV* 筛查方法快速、方便、有效且价廉,有望在全国范围内进一步推广。

我国正处在宫颈癌筛查体系建立的初步阶段,筛查的覆盖面还比较低,因此亟待加大力度宣传宫颈癌防治知识,并采用简便、有效、价廉的筛查方法和策略来提高宫颈癌筛查的效果和覆盖面,以 *careHPV* 检测为基础的筛查策略经济有效,适合在资源相对贫乏的农村地区使用。

参考文献:

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.

[2] Nicol AF, Andrade CV, Russomano FB, et al. HPV vaccines: a controversial issue? [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2016, 49(5): e5060.

[3] Li RZ, Wu LN, Liu ZH, et al. Clinical application of four approaches in cervical cancer screening[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2009, 36(1): 1-4. [李瑞珍, 乌兰娜, 刘植华, 等. 4 种不同检查方法在宫颈癌筛查中的临床应用价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(1): 1-4.]

[4] Qiao YL, Li J. New progress in cervical cancer screening methods[J]. *Journal of Medical Research*, 2009, 38(11): 3-4, 110. [乔友林, 李静. 子宫颈癌筛查方法新进展[J]. *医学研究杂志*, 2009, 38(11): 3-4, 110.]

[5] Qiao YL, Sellors JW, Eder PS, et al. A new HPV-DNA test

for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(10): 929-936.

[6] Kang LN, Castle PE, Zhao FH, et al. A prospective study of age trends of high-risk human papillomavirus infection in rural China[J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 96.

[7] Patiman Mijiti, Tangnuer Abulimiti, Guzalnur Abliz, et al. Study on TCT split-flow for HPV positive method on Xinjiang cervical cancer screening [J]. *Journal of Xinjiang Medical University*, 2015, (4): 389-393, 399. [帕提曼·米吉提, 唐努尔·阿布力米提, 古扎丽努尔·阿不力孜, 等. *careHPV* 初筛及 TCT 分流法在新疆宫颈癌筛查中的应用[J]. *新疆医科大学学报*, 2015, (4): 389-393, 399.]

[8] Zhao FH, Jeronimo J, Qiao YL, et al. An evaluation of novel, lower-cost molecular screening tests for human papillomavirus in rural China [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013, 6(9): 938-948.

[9] Cox T. Management of cervical intraepithelial neoplasia[J]. *Lancet*, 1999, 353(9156): 857-859.

[10] Andrae B, Kemetli L, Sparén P, et al. Screening-preventable cervical cancer risks: evidence from a nationwide audit in Sweden[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(9): 622-629.

[11] Leyden WA, Manos MM, Geiger AM, et al. Cervical cancer in women with comprehensive health care access: attributable factors in the screening process [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(9): 675-683.

[12] Shi SD, Zhao FH, Zhang YZ, et al. The rural women cervical cancer and breast cancer screening practices and discussion[J]. *The Medical Forum*, 2013, (17): 2185-2187. [史少东, 赵方辉, 张永贞, 等. 农村妇女宫颈癌和乳腺癌筛查的实践与探讨[J]. *基层医学论坛*, 2013, (17): 2185-2187.]

[13] Zou TA, Zheng XY. The application effect of acetic acid and iodine staining visual inspection in cervical cancer screening [J]. *Zhejiang Journal of Preventive Medicine*, 2013, 25(8): 76-78. [邹同安, 郑小燕. 醋酸和碘染色肉眼观察在子宫颈癌筛查中的应用效果[J]. *浙江预防医学*, 2013, 25(8): 76-78.]

[14] Duan XZ, Wuenyuesu, Cen Y. Analysis of the results about VIA/VILI for screen cervical cancer in Inner Mongolia[J]. *Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities*, 2011, 17(5): 53-57. [段仙芝, 乌恩岳苏, 岑尧. 内蒙古地区醋酸/碘染色法筛查子宫颈癌的结果分析[J]. *中国民族医药杂志*, 2011, 17(5): 53-57.]